

UNIVERSITÉ PARIS-VII

FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT - BEAUJON

ANNÉE 1971

THÈSE

N° 61

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Alain, Albert, Francisque BOUCHESEICHE

Né le 29 Octobre 1942 à Saint-Germain-en-Laye

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

FORMES CÉRÉBRALES DE LA MALADIE DE HODGKIN

Président : Monsieur L. BOCQUET (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI

1971

UNIVERSITE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE BICHAT-BEAUJON

--:-

Année 1971

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain, Albert, Francisque BOUCHESEICHE
Né le 29 octobre 1942 à St-Germain-en-Laye
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

--:-

Présentée et soutenue publiquement le

--:-

FORMES CEREBRALES DE LA MALADIE DE HODGKIN

--:-

Président : Monsieur L. BOCQUET (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1971



A mes parents

Dont la sollicitude de tous
les instants fut un soutien
précieux

Bien modeste témoignage de ma
profonde affection

A ma femme et ma fille

Avec toute ma tendresse

A ma famille

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur L. BOCQUET

Professeur à la Faculté de Médecine

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Nous lui exprimons notre
profonde reconnaissance

A Monsieur le Docteur Jacques GRAVELEAU

Qui m'a guidé de ses
conseils éclairés dans
la conduite et la réalisation
de ce travail

Avec toute ma gratitude

A mes premiers Maîtres

Monsieur le Professeur M. MERCADIER

Monsieur le Professeur G. LAROCHE

Monsieur le Professeur J. LENEGRE

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

A mes maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur P. BRETON

Monsieur le Professeur G. BLANCHER

Monsieur le Docteur J.L. DANIEL

Monsieur le Professeur R. TOURNEUR

Monsieur le Professeur A. GROSSIORD

Monsieur le Docteur MORIN

Qu'ils veuillent bien accepter
le témoignage de notre res-
pectueuse gratitude pour
leur enseignement

FORMES CEREBRALES
DE LA MALADIE DE HODGKIN

- :-

Lorsque, en 1832, HODGKIN présenta devant la Société Médicale de Londres un malade atteint d'un syndrome composé d'adénopathie, splénomégalie, cachexie, cette première observation de la lymphogranulomatose maligne peut paraître bien déroutante.

De très grands progrès furent accomplis depuis 1898, date à laquelle cette affection fut définitivement individualisée lorsque PALTAUF et STERNBERG permirent de faire le diagnostic en se basant sur l'aspect anatomo-clinique.

Et pourtant, malgré ces grands progrès diagnostiques, thérapeutiques et sans nul doute, grâce à ceux-ci, cette hémoréticulopathie polymorphe se situant "à la ligne de partage des eaux entre l'inflammation et les processus que nous disons néoplasiques" (FAVRE et CROIZAT) reste à l'heure actuelle toujours aussi déconcertante et extravagante : déconcertante car cette affection est dictée par un rythme totalement personnel à chaque cas.

- Extravagante car, formes thoraciques, localisations abdominales, manifestations cutanées, atteintes osseuses et nerveuses tour à tour décrites, toutes ces formes cliniques sont bien souvent inaugurales.

Dans ce travail, nous ne traiterons que des formes cérébrales de la maladie de Hodgkin, c'est-à-dire celles qui touchent la substance nerveuse elle-même. Peut-être que pour certains il semblerait un peu prétentieux de n'aborder que cette atteinte lymphogranulomateuse à l'intérieur de l'encéphale. En effet, nous savons que les manifestations cérébrales, qu'elles soient encéphaliques pures ou associées à une atteinte méningée, qu'elles soient dues au processus lymphogranulomateux lui-même ou qu'elles se rapportent aux manifestations dites "aspécifiques" restent exceptionnelles par rapport aux complications radiculo-médullaires estimées selon les auteurs entre 9 à 15 %. Ce dernier chiffre qui est avancé par WILLIAMS et coll. ne tient pourtant pas compte ni des complications liées au traitement ni des manifestations para-Hodgkiniennes, ni de toutes les surinfections.

Les manifestations cérébrales sont donc une rareté, mais il est néanmoins utile de savoir les reconnaître, quand ce ne serait que pour éviter d'opérer ces lésions qui ont la même valeur pronostique que les métastases des tumeurs malignes, et par l'intermédiaire de la radiothérapie obtenir sinon la guérison de certains accidents du moins une diminution de leur intensité, déterminer ainsi une stabilisation de l'affection qui, pour n'être pas définitive, donnera cependant au malade une survie appréciable et souvent même une diminution de ses douleurs. Et pour être le seul résultat auquel le médecin pourra prétendre, il ne doit pas être dédaigné.

Avant de présenter nos observations anatomo-cliniques, nous ferons un aperçu historique du problème des manifestations cérébrales de la maladie de Hodgkin.

La première observation française d'une telle manifestation date de 1922. Son auteur, COLRAT, présente un patient de 42 ans atteint depuis presque deux ans d'une maladie de Hodgkin et qui se plaint de crises d'épilepsie de type Bravais-Jacksonienne aux membres droits et de cécité. Ce malade meurt peu de temps après l'apparition de ces manifestations neurologiques. L'autopsie nous fait part qu'en enlevant le cervelet on arrache son extrémité droite qui est adhérente à une petite tumeur faisant corps avec la dure-mère. Une autre petite tumeur est retrouvée, développée au niveau de la pointe du lobe occipital, de la taille d'une noix, d'aspect lardacé avec une masse centrale rougeâtre, faisant corps avec la substance corticale. L'examen histologique de ces deux tumeurs révélant la présence de cellules de Sternberg, COLRAT conclut ainsi à une métastase cérébrale lympho-granulomateuse.

Dans sa thèse de Lyon de 1929, intitulée "Les manifestations cérébro-médullaires de l'adénie prurigène", EUGENIS fait un véritable inventaire des observations étrangères. C'est ainsi qu'il cite l'observation de STERNBERG (1924), où il s'agit d'un malade de 24 ans,

atteint d'une lympho-granulomatose compliquée de diabète insipide avec une polyurie quotidienne atteignant plus de 20 litres ; les signes de compression cérébrale sont au premier plan, accompagnés d'une paralysie des nerfs moteur oculaire externe et grand hypoglosse. l'examen histologique apporte la preuve flagrante : métastases hodgkiniennes siégeant d'une part au niveau de la dure-mère de la base du cerveau, de la fosse crânienne gauche et de la moitié droite de l'aile du sphénoïde, d'autre part au niveau de la région hypophysaire. Malheureusement la plupart des observations rapportées par EUGENIS sont imprécises sur le plan histologique, comme celle, par exemple, de GINSBURG (1922) où il s'agit de deux jeunes malades atteints de maladie de Hodgkin et présentant des crises épileptiformes, ou bien celle de Ziegler qui semble avoir trait à une localisation intra-cérébrale frontale.

SCHAEFFER et HOROWITZ en 1930 publient deux cas d'atteinte médullaire et, à ce propos, font un bref rappel des observations relatives aux formes cérébrales. De plus, ils insistent sur le caractère cliniquement tardif des complications neurologiques.

En 1931, FAVRE, DECHAUMÉ et CROIZAT, dans leurs ouvrages "Les formes nerveuses de la lymphogranulomatose maligne" et "L'histogénèse des lésions des granulomes malins" étudient le mode de propagation de l'infiltrat dans le cerveau. Les principales conclusions de cette école lyonnaise sont de deux ordres : premièrement il existe deux types de lésions cérébrales, les lésions spécifiques et les lésions non spécifiques, celles-ci n'étant que la conséquence des premières ; deuxièmement, la barrière hémato-

méningée est considérée comme infranchissable aux éléments lympho-granulomateux. Leurs conclusions ("le névraxe ne présente alors que des lésions non spécifiques d'ordre toxique ou mécanique dues à la compression par la néo-formation granulomateuse contiguë") font ainsi apparaître pour la première fois la notion d'altération toxique.

Deux ans plus tard, SEREBRJANIK rapporte une localisation lympho-granulomateuse située dans le pont, le corps strié, la substance blanche du cerveau chez un malade atteint de Hodgkin depuis plusieurs années, présentant un syndrome d'hypertension intra-crânienne avec troubles mentaux apparus peu de temps avant l'issue fatale. L'examen histologique est surtout intéressant car il révèle la disposition caractéristique péri-vasculaire du manchon cellulaire formé de nombreuses cellules de Sternberg de tous types, avec prolifération d'astrocytes et de cellules à bâtonnets. Et de conclure : "C'est le sang qui doit transporter au cerveau le "virus" de la lymphogranulomatose".

L'observation de ces manchons péri-vasculaires comportant d'incontestables cellules de Sternberg et accompagnés en outre d'un processus de démyélinisation important et diffus, a également frappé WINKELMAN et MOORE deux ans plus tard. Céphalées, diplopie et vertiges dominèrent la symptomatologie initiale de leur malade. Mais ASTROM reprend en 1958 leur observation et déclare que, devant cette démyélinisation diffuse, cette forme devrait être classée dans le groupe de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

En 1945, BATEMAN, SQUIRES et TANNHAUSER sont plus nuancés : à propos d'un cas de maladie de

Hodgkin présentant les caractéristiques de l'encéphalite péri-axiale diffuse, ils tentent de montrer la coexistence possible de ces deux états morbides et pensent qu'il existe un certain rapport entre les deux phénomènes. C'est ainsi qu'ils en viennent à discuter de la pathogénie de la maladie de SCHILDER. S'agit-il d'un processus abio-trophique, d'une démyélinisation provoquée par la radiothérapie, ou bien cette dégénérescence est-elle secondaire à une infection ou à une maladie néoplasique ? Les deux premières hypothèses sont réfutées par les auteurs. La thèse de cette dégénérescence consécutive à une infection ou un état morbide est donc proposée. Malheureusement l'origine précise de cette dégénérescence ne peut être déterminée.

En 1947, SPARLING, ADAMS et PARKER publient pour la première fois l'observation d'un sarcome hodgkinien situé dans le lobe frontal gauche et en profitent pour étudier les variétés histologiques de la lymphogranulomatose. Ils suivent la classification de JACKSON et PARKER. En effet ces derniers auteurs furent les premiers à proposer une corrélation anatomo-clinique et pronostique satisfaisante basées sur des données statistiques valables portant sur trois types histologiques : le granulome classique et deux types extrêmes, le sarcome hodgkinien rapidement évolutif, et le paragrulome de meilleur pronostic, à tel point que certains l'ont appelé "Hodgkin bénin" (DAWSON et HARRISON). Remarquons que ces mêmes auteurs la même année font état de la "métastase cérébelleuse" d'une tumeur primitive hodgkinienne rétropéritonéale.

Toujours en 1947, sur une observation de VAN BOGAERT, LOUIS-BAR étudie le problème qui existe entre la lymphogranulomatose maligne et l'encé-

Une localisation bulbaire fut décrite en 1957 par GRALINGER. Le malade qui présentait une paralysie successive et à bascule de plusieurs nerfs crâniens fut d'ailleurs soulagé par une radiothérapie à la base du crâne.

L'action efficace de la radiothérapie employée avec un traitement à base de moutarde azotée est également soulignée en 1957 par HUNT, BOURONCLE et MEAGHER dans leur étude "Sur les complications nerveuses des leucémies et des lymphomes", où ils décrivent un cas de tumeur intra-cérébrale chez un malade atteint de maladie de Hodgkin.

Les troubles démentiels survenant dans les complications neurologiques des réticuloses, sont mis en exergue en 1958 par HUTCHINSON, LEONARD, MAUDSLEY et YATES. L'autopsie de leur malade révèle des foyers hémorragiques dans les régions pontiques et pariétale droite. Mais au niveau de ces lésions il n'existe aucune infiltration spécifique.

En 1958, ASTROM, MANCALL et RICHARDSON se penchent sur le problème des neuropathies aspécifiques accompagnant certaines hémopathies. Ils les groupent sous le nom de leuco-encéphalopathie multifocale progressive. C'est une démyélinisation, mais une démyélinisation d'un type particulier : en effet, il existe une quasi intégrité des cylindraxes, s'accompagnant d'une population cellulaire dense où l'on peut voir des cellules phagocytaires, des astrocytes engraissés et en périphérie des cellules microgliales diverses. Mais ce qui retient surtout l'attention, ce sont deux types cellulaires bien particuliers :

- d'une part de grandes cellules siégeant au niveau des lésions ; ces cellules géantes

phalite lymphogranulomateuse. Le matériel d'étude est représenté par un malade atteint d'un syndrome méningo-encéphalique basilaire rapporté à une masse s'étendant dans l'étage antérieur et moyen du crâne, avec de nombreux foyers lepto-méningés et un foyer unique dans le tubercule mamillaire droit. Cette dernière lésion est entourée d'infiltrats périvasculaires qui pénètrent dans la substance nerveuse.

En 1950, ROTTINO et HOFFMAN observent un cas d'encéphalite de type "sarcoïde" chez un malade atteint de lymphogranulomatose maligne. La question de savoir s'il existe véritablement une encéphalite hodgkinienne est toujours au premier plan de leur recherche et concluent à un mécanisme "sarcoïd-like" en rapport avec une précipitation de globulines dans le système réticulo-endothélial.

WEPLER, en 1953, rappelle à propos d'un cas de méningo-encéphalite granulomateuse, l'infiltration de la substance cérébrale qui se fait à partir du foyer méningé par la gaine des vaisseaux.

En 1955, JOHN et NABARRO sont étonnés de la corrélation qui semble exister entre la maladie de Hodgkin et les hémorragies cérébrales.

Au congrès de neuropathologie de Londres en 1955, BERTRAND et GRUNER, dans leur communication "Sur quelques types de granulomes et réticuloses de l'encéphale" rapportent deux cas de lymphogranulomatose : une avec localisation cérébelleuse, l'autre avec atteinte des noyaux caudés.

phalite lymphogranulomateuse. Le matériel d'étude est représenté par un malade atteint d'un syndrome méningo-encéphalique basilaire rapporté à une masse s'étendant dans l'étage antérieur et moyen du crâne, avec de nombreux foyers lepto-méningés et un foyer unique dans le tubercule mamillaire droit. Cette dernière lésion est entourée d'infiltrats périvasculaires qui pénètrent dans la substance nerveuse.

En 1950, ROTTINO et HOFFMAN observent un cas d'encéphalite de type "sarcoïde" chez un malade atteint de lymphogranulomatose maligne. La question de savoir s'il existe véritablement une encéphalite hodgkinienne est toujours au premier plan de leur recherche et concluent à un mécanisme "sarcoïd-like" en rapport avec une précipitation de globulines dans le système réticulo-endothélial.

WEPLER, en 1953, rappelle à propos d'un cas de méningo-encéphalite granulomateuse, l'infiltration de la substance cérébrale qui se fait à partir du foyer méningé par la gaine des vaisseaux.

En 1955, JOHN et NABARRO sont étonnés de la corrélation qui semble exister entre la maladie de Hodgkin et les hémorragies cérébrales.

Au congrès de neuropathologie de Londres en 1955, BERTRAND et GRUNER, dans leur communication "Sur quelques types de granulomes et réticuloses de l'encéphale" rapportent deux cas de lymphogranulomatose : une avec localisation cérébelleuse, l'autre avec atteinte des noyaux caudés.

Une localisation bulbaire fut décrite en 1957 par GRALINGER. Le malade qui présentait une paralysie successive et à bascule de plusieurs nerfs crâniens fut d'ailleurs soulagé par une radiothérapie à la base du crâne.

L'action efficace de la radiothérapie employée avec un traitement à base de moutarde azotée est également soulignée en 1957 par HUNT, BOURONCLE et MEAGHER dans leur étude "Sur les complications nerveuses des leucémies et des lymphomes", où ils décrivent un cas de tumeur intra-cérébrale chez un malade atteint de maladie de Hodgkin.

Les troubles démentiels survenant dans les complications neurologiques des réticuloses, sont mis en exergue en 1958 par HUTCHINSON, LEONARD, MAUDSLEY et YATES. L'autopsie de leur malade révèle des foyers hémorragiques dans les régions pontiques et pariétale droite. Mais au niveau de ces lésions il n'existe aucune infiltration spécifique.

En 1958, ASTROM, MANCALL et RICHARDSON se penchent sur le problème des neuropathies aspécifiques accompagnant certaines hémopathies. Ils les groupent sous le nom de leuco-encéphalopathie multifocale progressive. C'est une démyélinisation, mais une démyélinisation d'un type particulier : en effet, il existe une quasi intégrité des cylindraxes, s'accompagnant d'une population cellulaire dense où l'on peut voir des cellules phagocytaires, des astrocytes engraissés et en périphérie des cellules microgliales diverses. Mais ce qui retient surtout l'attention, ce sont deux types cellulaires bien particuliers :

- d'une part de grandes cellules siégeant au niveau des lésions ; ces cellules géantes

possèdent un cytoplasme abondant et des prolongements cellulaires identiques à ceux des astrocytes. A remarquer que ces cellules sont fréquemment en mitoses ;

- d'autre part, des cellules siégeant, elles, à la périphérie des lésions, de forme sphérique, très basophiles et dont le noyau contient souvent une inclusion éosinophile avec margination de la chromatine.

ASTROM et coll. considèrent que ces cellules géantes peuvent être identifiables aux astrocytes. Elles sont d'ailleurs observées seulement au stade tardif des lésions, pouvant ainsi réagir à une destruction du tissu cérébral.

L'année suivante, en 1959, CAVANACH, GREENBAUM, MARSHALL et RUBINSTEIN rapportent deux nouveaux cas, l'un de franche démyélinisation cérébrale, l'autre présentant des signes analogues à ceux de la maladie de Schilder. L'hypothèse d'une atteinte virale est ainsi évoquée par ces auteurs qui émettent la thèse d'un trouble immunologique ; ce trouble immunologique serait la cause directe d'un dysmétabolisme de la myéline. Cette dépression immunitaire faciliterait l'invasion du système nerveux central par un agent infectant.

En 1961, DOLMAN et CAIRNS rapportent un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive apparue treize ans après le début d'une maladie de Hodgkin. Les lésions qu'ils décrivent sont sensiblement analogues à celles rapportées par ASTROM et coll.

En 1960, DELAHAYE et YVETOT présentent deux cas d'exophtalmie unilatérale dont l'une se

complète par un syndrome de la fente sphénoïdale, manifestation très rare de la maladie.

En 1962, LASCELLES et BURSTON rapportent le cas d'un malade qui présente une symptomatologie bulbo-protubérantielle qui se complète par un diabète insipide à la phase terminale.

A l'autopsie, ils découvrent une masse infiltrant la base du crâne et communiquant avec une tumeur rétropharyngée.

La leucoencéphalopathie multifocale progressive a fait l'objet de travaux importants au cours de ces dernières années. Citons les travaux de HOWATSON, NAGAI et ZU RHEIN, ceux de VANDERHAEGEN et PERIER, enfin ceux de SILVERMAN et RUBINSTEIN, et surtout le tableau complet de cette affection réalisé par JELLINGER et SEITELBERGER. Ces derniers auteurs ont révélé l'existence de particules d'allure virale dans les inclusions observées au niveau des astrocytes et dans les formations nucléaires oligogliales altérées.

Dans sa thèse de Paris (1968), Michel PLUOT fait la description de deux malades présentant des manifestations cérébrales de la maladie de Hodgkin. Dans le premier cas, le malade présente des signes frontaux droits à l'examen clinique. Une biopsie cérébrale droite fut entreprise et l'histologie constata la présence "d'éléments à gros noyaux relativement réguliers à nucléoles très gros, multiples ; leur cytoplasme est assez fortement colorable, arrondi. Les cellules sont juxtaposées sans former aucune architecture. Elles ont une forte tendance à la dissociation. Autour des gros vaisseaux, il existe des manchons denses, formés

en proportion variable de lymphocytes et de cellules analogues aux cellules tumorales. La limite de l'infiltration n'est pas nette, marquée par l'oedème du parenchyme où se mêlent lymphocytes et glie hypertrophique". Aucun signe ne permettant de déceler une hémopathie ou réticulopathie maligne, on pratique une biopsie de DANIELS. L'examen histologique conclut à une maladie de Hodgkin.

Une cachexie terminale s'installe. L'étude histologique de l'encéphale note l'existence d'un granulome atteignant la plupart des faisceaux blancs de l'encéphale, associés à une prolifération microgliale et une atteinte myélinique secondaire soit au phénomène prolifératif, soit à l'oedème périfocal.

La deuxième observation concerne un homme de 32 ans porteur d'une maladie de Hodgkin diagnostiquée par l'examen histologique d'une adénopathie axillaire gauche. Un traitement radiothérapique permet une rémission de deux ans et demi. Mais des troubles psychiques apparaissent alors avec, à l'examen neurologique, la constatation d'une hémiparésie gauche. L'angiographie, pratiquée peu de temps avant l'exitus, évoquait l'existence d'une tumeur droite profonde. L'étude histologique du parenchyme cérébral constata trois types de lésions :

- les lésions de démyélinisation, démyélinisation qui parfois s'étend sur de grandes plaques, notamment dans la partie inférieure du centre ovale, parfois au contraire plus limitée comme dans les axes blancs des circonvolutions frontales et dans le centre de la protubérance ;

- les lésions de ramollissement, particulièrement nettes au niveau du cervelet ;
- les lésions granulomateuses réalisent un infiltrat péri-vasculaire. Cet infiltrat est constitué de cellules lympho-cytoïdes, de petite taille, rondes, à noyau très visible, basophile, nombreuses et mêlées à de moins nombreux éléments cellulaires plus volumineux, à noyaux clairs, arrondis ou parfois allongés et incurvés, contenant un nucléole toujours bien visible, parfois deux nucléoles.

A ces éléments cellulaires de type lymphocytaire et réticulaire, se joignent à un degré bien moindre quelques rares plasmocytes et quelques polynucléaires neutrophiles.

Des données de la littérature, nous allons maintenant tirer ces quelques conclusions :

1°/ L'infiltration directe de la substance cérébrale par le tissu hodgkinien est une exception par rapport aux autres complications neurologiques de la maladie de Hodgkin, telles les complications radiculo-médullaires, les localisations méningées, les atteintes nerveuses périphériques, les neuropathies para-hodgkiniennes.

Une vingtaine de cas seulement ont été publiés.

2°/ Malgré leur rareté, les localisations cérébrales peuvent être classées sous deux formes :

- la forme tumorale, semblable par exemple à celle réalisée par un gliome, variable bien entendu suivant la topographie de l'infiltrat, pouvant associer sur le plan clinique des signes déficitaires et irritatifs, et se compliquant rapidement d'une hypertension intracrânienne ;

- des formes complexes dues généralement à plusieurs foyers et évoluant de la même manière qu'une leucoencéphalopathie multifocale progressive. Il s'agit souvent de l'apparition chez un Hodgkinien connu d'un ensemble de troubles neuro-psychiatriques à évolution progressive : troubles dépressifs, mnésiques marquent le tableau initial pour se compléter par un syndrome

confusionnel, parfois confuso-démentiel, des déficits bilatéraux et symétriques, une hémianopsie latérale homonyme, parfois une cécité ;

- les lésions anatomiques (ASTROM et coll., LABAUGE et coll.) terminent d'individualiser ce syndrome révélant l'existence de foyers diffus, souvent confluents, de démyélinisation accompagnée fréquemment par des phénomènes de nécrose.

3°/ Pour établir un tel diagnostic, l'examen anatomo-pathologique est absolument nécessaire ; grâce à lui, on pourra rapporter le syndrome en cause à sa véritable étiologie. Il faut bien avouer que dans l'immense majorité des cas la conviction sera apportée par les constatations nécropsiques.

4°/ Néanmoins, en présence d'un syndrome neurologique d'étiologie obscure il faut que notre esprit s'accoutume à s'orienter vers les réticuloses malignes et avant tout vers la maladie de Hodgkin.

Observation n° 1 -

Madame ZEI... Odette, est âgée de 25 ans, quand en avril 1965 on découvre des adénopathies cervicales gauches accompagnées d'une altération fébrile de l'état général. Une lymphographie qui révèle en outre l'existence d'adénopathies médiastinales suspecte fortement la nature hodgkinienne de ces adénopathies. Une biopsie ganglionnaire va confirmer ce diagnostic en montrant outre la sclérose et le granulome polymorphe, une prolifération réticulaire maligne et son aboutissant : la cellule de Sternberg. C'est ainsi qu'une radiothérapie cervicale, axillaire et médiastinale est entreprise, associée à une courte période de caryolisine et prednisone.

Mais en janvier 1967, alors que la maladie allait sensiblement mieux, apparaissent des crises BRAVAIS-JACKSONIENNES à aura sensitive au niveau de la main gauche, s'exprimant par des manifestations toniques et cloniques dans le territoire brachial gauche. Au décours de ces crises il existe de façon transitoire un déficit moteur dans les territoires intéressés. L'examen post critique et inter critique ne met pas en évidence un signe de Babinski, ni un signe de Hoffman.

A noter que la fréquence de ces crises Bravais-Jacksoniennes est estimée à 5 ou 6 par jour et que l'une d'elles se généralisa sans toutefois la notion d'une perte de connaissance.

Progressivement apparaît une atteinte à l'état général marquée surtout par une asthénie, une anorexie et une fièvre oscillante. Une hospitalisation dans le service de Monsieur J. BERNARD est donc décidée le 13 mars 1967. La lymphographie est normale et les examens sanguins sont dans l'ensemble satisfaisants (discrète anémie à 3.880.000).

Un certain nombre d'examens complémentaires neurologiques sont demandés :

- un fond d'oeil qui montre des papilles normales, des vaisseaux normaux, une rétine normale ;
- une ponction lombaire extériorisant un liquide clair, non hypertendu avec une albumine à 0,55 g/l, des chlorures à 7,05 g/l, un glucose à 0,60 g/l et où l'on ne note aucun élément anormal ;
- la radiographie du crâne ne montre qu'une discrète asymétrie de la grande aile du sphénoïde (celle de droite est plus claire) ;
- l'électroencéphalogramme ne révèle aucune anomalie évidente, notamment dans la région pariétale droite ;
- le gamma encéphalogramme du 24 mars 1967 après injection d' ^{131}Na montre par contre "un foyer d'hyperactivité fronto-prérolandique droit, bien limité, intense, bien latéralisé".

Le gamma encéphalogramme après injection de S A / 131 objective toujours ce foyer d'hyperactivité ; avec l'utilisation de cette protéine iodée, on obtient un foyer d'hyperactivité deux fois plus intense encore qu'avec l'iodure/ 131 .

L'écho encéphalogramme objective un déplacement des structures médianes : 3 mm vers la droite en

temporale ; 5 mm vers la droite en pariétale ; 5 mm vers la droite en rolandique.

L'artériographie carotidienne droite montre un refoulement de la cérébrale antérieure dans sa partie horizontale et au temps veineux un refoulement de la veine de Galien. Il n'existe pas d'injection absolument certaine d'une image tumorale bien que, sur le cliché de face, au temps artériel, on constate une abondance un peu anormale de vaisseaux dans le territoire de la sylvienne.

Devant ces résultats complémentaires et les antécédents de la patiente, il apparut plus raisonnable de s'abstenir de toute tentative chirurgicale et de recourir à la radiothérapie centrée sur les données du gammaencéphalogramme. De plus, pour éviter une réaction oedémateuse, on associa à la radiothérapie un traitement par les corticoïdes.

Le gamma encéphalogramme pratiqué en fin de traitement radiothérapique (mai 1967) montre une régression importante du foyer d'hyperactivité. L'écho encéphalogramme est redevenu sensiblement normal.

Le gamma encéphalogramme du 31 juillet 1967 n'objective plus qu'une légère asymétrie. L'écho encéphalogramme est totalement normal.

La malade, sortie du service en assez bon état général, avec un traitement anti-comitial symptomatique comportant en prise journalière 2 Alepsal 5 et 2 Solantyl mourut chez elle peu de temps après (octobre 1967).

D'après la famille, la malade se serait plainte d'une douleur au mollet droit et de troubles

respiratoires importants. Il est donc vraisemblable de conclure que l'exitus soit la conséquence d'une embolie pulmonaire. En tout cas, il n'y eut aucun examen anatomo-pathologique pratiqué.

Si nous avons retenu cette première observation, ce n'est pas pour conclure que, chez cette malade atteinte d'une lymphogranulomatose maligne et présentant des signes neurologiques en foyer, il s'agit d'une forme intra-cérébrale de la maladie de Hodgkin et que le processus lymphogranulomateux infiltre le parenchyme cérébral. Nous ne possédons aucun document anatomo-pathologique de la substance nerveuse. Aussi nous voulons mettre l'accent sur la nécessité d'un examen histologique précis pour établir un tel diagnostic et que ce ne sont pas les constatations de quelques examens complémentaires qui pourront emporter la conviction ; certains auteurs même réfutent les éléments d'une biopsie cérébrale dont l'interprétation histologique est par trop délicate et imprécise.

o

Observation n° 2 -

Monsieur GIM..., 33 ans, ouvrier spécialisé, est hospitalisé dans le service du Professeur BERNARD pour douleurs lombaires, de la cuisse droite et des deux jambes, en décembre 1962. Il faut signaler qu'un an et demi auparavant, ce malade avait subi une radiothérapie et chimiothérapie pour un Hodgkin (adénopathie cervicale gauche biopsée et confirmant ce diagnostic). Un bilan neurologique et une lymphographie n'ayant rien montré de particulier, le malade sort de Saint-Louis avec un traitement par Endoxan (4

grammes au total) associé au Cortancyl (10 mg quotidiens). Les douleurs aux membres inférieurs persistant et une diplopie étant apparue, le patient est hospitalisé le 18 février 1963.

L'examen montre un syndrome de Claude Bernard Horner gauche, une atteinte du moteur oculaire externe gauche, un réflexe cornéen aboli à gauche. Il n'y a pas de syndrome pyramidal aux membres inférieurs ; la marche est normale, pas d'adiadococinésie. La radiographie du rachis dorsal objective une densification du corps de D 10 et le cliché de profil montre bien un aplatissement de cette vertèbre et des deux sous-jacentes.

Quelques jours plus tard un syndrome ponto-cérébelleux gauche s'installe et le malade décède.

Une autopsie est pratiquée (Docteur BRION). "Exsudats blanchâtres de la base méningée aux deux pôles frontaux, à l'origine des vallées sylviennes et autour de certains vaisseaux corticaux.

Exsudats méningés de la face antérieure du tronc cérébral, surtout du côté gauche, à la face postérieure des deux lobes cérébelleux. A droite pétéchies dans les lamelles cérébelleuses.

Moelle : exsudats méningés grisâtres irréguliers couvrant toute la face postérieure de la moelle de D2 jusqu'au cône."

Examen histologique

d'un ganglion de la bifurcation aortique :

Les sections ganglionnaires examinées n'ont plus aucune architecture lymphoïde reconnaissable. On y voit un réseau de cloisons fibreuses, minces ou épaisses, circonscrivant des logettes de taille

très irrégulière, qui contiennent des éléments d'allure tumorale. Ces éléments sont implantés sur les cloisons ou desquamés dans les logettes. Leur type est mal défini car ils ont une grande différence de taille, de forme et de colorabilité. Cependant, ils sont tous mononucléés et la structure délicate de la plupart des noyaux peut faire évoquer la nature réticulaire de la majorité d'entre eux. La capsule du ganglion et le tissu adipeux contiennent en quelques points des coulées tumorales de même type.

De l'hypophyse :

Pas de modification évidente de l'adéno-hypophyse (peut-être tendance nécrotique limitée à quelques points).

La neuro hypophyse, et aussi sans doute la tige pituitaire, sont au contraire massivement transformées et présentent un aspect analogue à celui des ganglions de la bifurcation aortique : tumeur à disposition alvéolaire, constituée de cellules d'allure vaguement réticulaire implantées sur des axes conjonctifs plus ou moins épais.

De la moelle, cortex et cervelet :

Même aspect, exsudat méningé lâche, comprenant essentiellement des polynucléaires multisectionnés non altérés, quelques métamyélocytes et quelques mononucléaires volumineux. A signaler, dans le cervelet, quelques zones de pétéchies et de ramollissement irrégulier. En quelques endroits, l'exsudat prend un type à cellules rondes, mais aucun endroit ne ressemble à l'infiltration tumorale périphérique.

Observation n° 3 -

L'histoire de Monsieur Carlos DI..., Hondurien, âgé de 38 ans, comptable, débute par des troubles psychiques pour lesquels il est hospitalisé le 5 juillet 1970 dans le service de neuropsychiatrie. En effet, depuis plus de six mois, le patient présente des troubles de l'attention, un comportement inhabituel dans son travail (pitre-ries, incapacité à acquérir des expériences nouvelles, euphorie excessive et surtout amnésie de fixation associée à une perte de jugement et de l'autocritique). L'examen neurologique ne révèle rien de particulier, si ce n'est une discrète hypertonie plastique avec phénomène de la roue dentée au membre supérieur droit, hypertonie mise sur le compte des neuroleptiques. Aux examens systématiques, le VDRL est négatif, les tests hépatiques normaux, la numération formule sanguine également ; par contre la vitesse de sédimentation est à 76 mm à la première heure. On demande un cliché pulmonaire, normal, une électrophorèse des protéines qui révèle une légère augmentation des gamma-globulines.

L'organicité des troubles ne fit plus aucun doute quand le 16 juillet 1970, le patient fut victime d'une crise d'épilepsie généralisée avec morsure de la langue et perte des urines, vite jugulée par l'injection intra-musculaire de Valium et une perfusion d'hémineurine. L'examen post-critique ne révèle aucun signe neurologique en foyer ; les réflexes cutanés plantaires sont indifférents des deux côtés.

Le fond d'oeil objective la présence d'une stase débutante avec à gauche une discrète saillie de la papille, à droite un flou des bords.

L'électroencéphalogramme, pratiqué le lendemain de la crise épileptique, montre, localisée dans la région frontale gauche, la présence d'ondes delta très irrégulières, présentant un maximum d'expression dans la région temporale. D'autre part, on observe quelques anomalies contro-latérales faites d'ondes lentes, mais beaucoup moins amples qu'à gauche.

La radiographie du crâne, elle, ne montre rien de particulier, notamment aucun déplacement de la pinéale.

Un processus expansif cérébral, primitif ou secondaire, ne faisait plus aucun doute dans l'esprit des cliniciens. Une artériographie carotidienne gauche, sous anesthésie générale, fut alors pratiquée le 21 juillet (Docteur René VALLADORES).

"De profil, le siphon carotidien est écrasé, l'artère sylvienne abaissée et étirée dans sa partie antérieure, l'artère en candélabre de Ch. Foix est repoussée en arrière, ses branches sont tendues et légèrement écartées les unes des autres. L'artère cérébrale antérieure apparaît en position normale.

De face, on retrouve l'abaissement de M_1 . Ce qui frappe surtout, c'est l'aspect de l'artère cérébrale antérieure qui dépasse largement la ligne médiane, décrivant une large courbe convexe vers le côté droit. L'artère frontopolaire suit cette même direction.

Au temps veineux, la veine de Galien est très peu déplacée en arrière. De face, il existe un très discret déplacement latéral.

Impression générale : tumeur frontale gauche postéro-externe. L'examen angiographique ne peut en préciser l'étiologie."

Pendant une vingtaine de jours, on s'évertua à trouver une éventuelle tumeur primitive : les clichés pulmonaires, une urographie intra-veineuse, un transit gastro-duodéal, ne décelaient rien de particulier. A l'examen clinique, on palpait un bord inférieur de foie dont la consistance était homogène. Il n'y avait pas de ganglion de Troisier ; par contre on signalait une adénopathie siégeant à la partie inférieure de la chaîne carotidienne gauche, un peu douloureuse à la palpation. La consistance ni la taille ne furent précisées. Il faut bien reconnaître qu'on ne prêta guère attention à cette adénopathie cervicale, l'artériographie ayant entraîné au point d'injection une petite zone d'infection sous-cutanée.

Aussi décida-t-on l'intervention neuro-chirurgicale le 5 août 1970.

Dès l'ouverture du volet frontal gauche, on note une dure-mère bombée et un cerveau qui bat relativement bien. Mais lorsqu'on récline le cerveau on observe au niveau de la partie supéro-externe de la première frontale, une plage tumorale friable, violacée, grossièrement de forme ovale dont le plus grand diamètre vertical mesure environ 6 centimètres ; cette plage tumorale est fortement incrustée à la substance cérébrale. Par contre elle est totalement indépendante de la face interne de la voûte crânienne.

L'examen histologique d'une partie de ce nodule intra-cérébral donne le résultat suivant : "Fragment composé de lymphocytes, de fibroblastes, de

plasmocytes et de cellules géantes monstrueuses ayant l'aspect des cellules de Sternberg. Par places, il existe des dégénérescences centrales, des débris nucléaires, des leucocytes neutrophiles."

Le malade supporte mal cette intervention qui pourtant n'a guère été mutilante. Une biopsie ganglionnaire et lymphographie étaient prévues, mais le patient décède huit jours après l'intervention.

L'autopsie est pratiquée le lendemain du décès.

Au point de vue macroscopique, on constate :

- un coeur et un appareil pulmonaire normaux ;
 - foie pesant 1.750 grammes, d'aspect macroscopique normal ;
 - rate, 170 grammes, également normale macroscopiquement ;
 - estomac et oesophage : rien de particulier ;
 - on prélève trois volumineux ganglions axillaires gauches que l'on coupe en deux et que l'on plonge dans un liquide Hollande mercuriel alcoolique.
- Il n'existe pas d'adénopathie latéro-aortique.
- les reins sont d'aspect macroscopique normal.

Dans la cavité crânienne, la dure-mère est tendue et les sinus sont remplis de caillots. Pas d'atteinte de l'arachnoïde ni de la pie-mère. On repère facilement le foyer opératoire frontal gauche. En dehors de cette région, le cerveau paraît normal. Sa consistance est molle dans le centre ovale des deux côtés. Il n'existe pas de hernie amygdalienne. A la coupe, le corps calleux

paraît plus épaissi que normalement : 10 mm dans le plan frontal du chiasma. Très près de la tête du noyau candé gauche, on observe un foyer tumoral du volume d'une cerise. La substance cérébrale est, à cet endroit, colorée en rose-brun et présente de petites hémorragies. Les noyaux gris centraux paraissent intacts. Les ventricules latéraux sont normaux (1). Le quatrième ventricule est indemne. Le cervelet semble intact. L'observation macroscopique de l'encéphale met donc en exergue deux formations tumorales :

- la première, infiltrant toute la substance blanche de la partie postérieure de F1, empiétant sur F2, et s'étendant en aile de papillon jusqu'au niveau du corps calleux ;
- la deuxième, de consistance plus ferme, beaucoup plus petite, siégeant près de la tête du noyau caudé.

Au point de vue microscopique.

L'étude histologique des organes prélevés est strictement normale sauf en ce qui concerne les ganglions et bien sûr l'encéphale.

Sur deux des trois ganglions prélevés, inclus à la paraffine, coupés et colorés selon les techniques histopathologiques classiques, on note une structure totalement remaniée, présentant des plages de nécrose et une population cellulaire très polymorphe où l'on identifie

(1) L'épendyme est lisse et les plexus choroïdes sont normaux.

des lymphocytes, de nombreux plasmocytes, de nombreux polynucléaires dont un assez grand nombre sont éosinophiles. On y rencontre également une prolifération réticulaire avec certaines cellules monstrueuses qui correspondent à des cellules de Sternberg. Leur noyau est très nettement nucléolé, les mitoses sont fréquentes de type multipolaire. La sclérose n'est pas abondante, mais elle existe cependant sous forme de fines travées dissociant partout le réticulum.

Le troisième ganglion possède, lui, une architecture normale. On note simplement une infiltration granulocytaire, une prolifération histiocytaire dans les sinus, ainsi qu'une infiltration diffuse par les plasmocytes qui prédominent dans les cordons. Ce qui frappe surtout, c'est l'hypertrophie considérable des centres clairs.

Examen de l'encéphale.

Méthodes :

Nous avons inclus en paraffine les fragments suivants :

- pôle frontal gauche
- lobe occipital gauche
- l'hypophyse

De plus, nous avons inclu en celloïdine :

- une tranche hémisphérique passant par l'hypothalamus et les noyaux centraux ;
- une tranche passant par le locus niger ;
- une tranche passant par la protubérance et le cervelet.

Les colorations suivantes furent pratiquées :

- coloration de GIEMSA et P.A.S.
- coloration de Loyez et Spielmeyer pour la myéline
- hématéine éosine
- trichrome Masson
- coloration de Nissl et Van Gieson
- imprégnation de la microglie selon HORTEGA-PENFIELD.

Résultats.

La dure-mère et les leptoméninges ont un aspect histologique normal.

Par contre au niveau du parenchyme frontal gauche, la structure nerveuse est totalement remaniée : il existe une prolifération cellulaire tout à fait anormale ayant comme lieu de prédilection les régions vasculaires et périvasculaires. Dans ces zones, cette prolifération réalise de véritables manchons péri-vasculaires composés de cellules à contours imprécis, à noyau parfois arrondi, parfois bourgeonnant, à chromatine fine et granuleuse ; la plupart de ces cellules possèdent un nucléole bien visible, coloré en rose par l'éosine. De plus, à côté de ces cellules manifestement de type réticulo-histiocytaire on peut voir de grandes cellules à cytoplasme éosinophile, et des plasmocytes d'aspect normal.

Cette prolifération réticulo-histiocytaire tantôt siège à la périphérie immédiate des vaisseaux artériels ou veineux, tantôt au contraire atteint toutes les tuniques vasculaires y compris l'endothélium, tantôt enfin est éloignée de tout élément vasculaire envahissant alors volontiers l'espace de la gaine de Wirschow-Robin.

Au voisinage de ces infiltrats, on note une réaction microgliale importante, réalisant des images typiques de microglie en bâtonnets.

Cette prolifération prédomine dans le pôle supérieur et postérieur du lobe frontal gauche atteignant les axes blancs des circonvolutions irradiant jusqu'au corps calleux.

Le même aspect de ce processus se retrouve à quelques centimètres en dehors de la tête du noyau caudé. Là les cellules sont un peu moins volumineuses que dans la prolifération frontale, mais les figures de mitoses sont plus fréquentes.

Quant aux autres régions de l'encéphale, hormis la zona incerta au-dessous de la couche optique qui est le siège d'un phénomène de démyélinisation importante, ni la protubérance, ni le cer-
velet, ni le bulbe ne sont atteints.

Nos trois observations décrites, nous allons faire sur chacune d'elles plusieurs remarques et essayer d'établir en nous aidant de leurs illustrations des commentaires généraux concernant les formes intra-cérébrales de la maladie de Hodgkin.

1°/ Les trois cas présentés touchent des malades atteints de lymphogranulomatose maligne. Dans les deux premiers cas, cette lymphogranulomatose fut diagnostiquée deux ans environ avant l'apparition des manifestations neurologiques. Dans notre troisième observation, la maladie de Hodgkin fut une trouvaille d'autopsie.

Se pose ainsi le problème de savoir si les formes cérébrales sont toujours secondaires à un Hodgkin évoluant, ou si, au contraire, les formes primitives touchant le parenchyme cérébral existent. A ce sujet, l'opinion de plusieurs auteurs est en totale divergence : les uns nient énergiquement la possibilité d'une forme primitive, d'autres en admettent l'existence.

Parmi les premiers, on peut citer Sternberg et Favre et coll. Pour Sternberg, la localisation cérébrale est toujours la conséquence d'un autre foyer granulomateux situé dans une autre région de l'organisme. Pour Favre, Dechaume et Croizat, "ni les cellules nerveuses, ni les cellules névrogliques ne donnent des aspects pouvant leur faire simuler les éléments granulomateux".

Ginsburg, au contraire, prétend que le granulome peut fort bien se développer tout d'abord dans le parenchyme cérébral pour se propager ensuite dans l'organisme. Sparling, Adams et Parker se rallient également à cette thèse lorsqu'ils considèrent que la cellule réticulaire peut naître à partir des histiocytes existant dans les méninges ou l'adventice des vaisseaux cérébraux. Il est bien évident que pour se rallier à cette dernière hypothèse il faut pratiquer un examen anatomo-pathologique précis de tous les organes et que l'on est en droit d'admettre avec quelques réserves l'existence des sarcomes hodgkiniens intra-cérébraux prétendus primitifs sans l'obtention d'une biopsie complète.

2°/ Les formes cérébrales primitives mises à part, une deuxième question de pathogénie se pose : comment l'infiltrat granulomateux se propage-t-il dans le cerveau ? Deux possibilités sont émises : la propagation réalisée par simple continuité, ou bien celle réalisée par voie hémotogène.

- La propagation par continuité : le point de départ extra-crânien provient généralement des masses cervicales, plus rarement d'une tumeur rétro-pharyngée. S'il s'agit de masses cervicales, la propagation infiltrative se fait par la voie des orifices de la base du crâne, les nerfs traversant ces orifices pouvant ainsi être infiltrés par le processus ou plus simplement entourés.

On conçoit que le siège de prédilection de cet infiltrat se fasse dans la région basilaire et qu'il existe une atteinte des nerfs crâniens avec phénomènes de compression du tronc cérébral. S'il

s'agit d'une tumeur rétro-pharyngée, l'infiltrat granulomateux atteint d'abord l'os sphénoïde, de là gagne la selle turcique pouvant ainsi léser l'hypophyse ; des manifestations de diabète insipide et des troubles dus à une infiltration de la région infundibulo-tubérienne peuvent alors apparaître.

La participation capitale des gaines conjonctives des vaisseaux, pour comprendre le mécanisme intime de continuité intra-cérébrale, a été soulevée par Favre, Dechaume et Croizat à propos de l'observation de Colrat. Pour ces auteurs, la dure-mère, classiquement barrière infranchissable, ne constitue pas une protection parfaitement efficace et peut être le siège, sur sa face interne, de l'infiltrat granulomateux. Après effraction de cette dure-mère, l'infiltrat emprunte le trajet des parois conjonctives des espaces sous-arachnoïdiens. La pie-mère est vite envahie et à ce niveau la névroglie superficielle réagit en s'épaississant et l'on peut voir au niveau des vaisseaux une modification conjonctivale de l'adventice. Le granulome entoure le vaisseau et semble s'enfoncer dans le tissu cérébral, mais il en est écarté par les espaces de Virchow-Robin. L'infiltrat s'installant de plus en plus en profondeur, l'adventice cède et le granulome pénètre dans les espaces extra-adventiciels ; dès lors il se trouve en contact immédiat avec la substance nerveuse. Les éléments de cette substance nerveuse donnent des signes de souffrance dont en témoigne le phénomène de neurophagie, l'hyperplasie des astrocytes fibrillaires, une certaine modification des corps cellulaires. Parfois aussi le granulome, au lieu de "travailler en profondeur", infiltre l'endothélium des vaisseaux jusqu'à pénétrer dans leur lumière et provoquer ainsi nécroses et hémorragies.

- La propagation par voie hématogène.

Cette hypothèse a été envisagée lorsque certains auteurs (HECKER et FISCHER, plus tard SEREBRJANIK) ont remarqué la disposition péri-vasculaire qu'adoptaient de nombreux petits foyers lymphogranulomateux intra-cérébraux. Il existerait de véritables embols d'éléments cellulaires transportés par la circulation sanguine ou lymphatique. La région hypothalamique serait une région de prédilection pour recevoir ces embols étant donnée la richesse de sa vascularisation. Il faut bien reconnaître que le mode de propagation par voie hématogène est une hypothèse intéressante mais qui n'a jamais été démontré. Ce mode de propagation aurait des analogies avec celui rencontré dans les granulomatoses inflammatoires d'étiologie connue comme la tuberculose, la toxoplasmose, la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

3°/ Analysons maintenant le siège des lésions lymphogranulomateuses intra-cérébrales. Nos deux premières observations seront volontairement exclues de cette analyse : la suspicion du premier cas n'étant basée que sur des données radiographiques et radio-isotopiques, l'impression finale du deuxième cas n'étant que celle d'une méningite compliquant le processus causal.

Notre troisième observation, par contre, met en évidence une tumeur située en plein parenchyme dans la région frontale supérieure gauche avec intégrité des enveloppes ostéo-méningées. Cette même localisation est retrouvée dans le premier cas de SPARLING, ADAMS et PARKER. L'atteinte cérébelleuse est retrouvée à plusieurs reprises : dans les second et troisième cas de ces mêmes auteurs, une tumeur molle siège dans

un des hémisphères cérébelleux, l'une atteignant le pédoncule cérébelleux moyen droit et le toit du pont du même côté et s'étendant postérieurement jusqu'aux leptoméninges du cortex cérébelleux, l'autre repoussant le noyau dentelé et le pédoncule cérébelleux moyen gauche. Dans le cas de Schricker et Smith, c'est dans la région temporale moyenne droite que se situe la tumeur hodgkinienne. Quant aux atteintes de l'hypothalamus et de l'hypophyse par le granulome, plusieurs observations en font foi (David SOHN, LOUIS-BAR, LASCELLES et coll.).

L'échantillon restreint de ces observations ne peut pas permettre d'établir une statistique valable. D'après WILLIAMS, sur 1992 cas de maladie de Hodgkin, 204 cas avec manifestations nerveuses ont été relevés et parmi des 204 cas seulement 35 étaient dus à une atteinte du parenchyme cérébral, dont :

- 31 cas de granulome
- 2 cas de sarcome
- 2 cas de paragramulome.

4°/ L'infiltrat intra-cérébral provoque fréquemment des lésions secondaires. Ces lésions peuvent atteindre les vaisseaux, les éléments nobles et retentir sur la circulation du liquide céphalo-rachidien.

- Atteinte secondaire des vaisseaux : ce sont essentiellement des lésions de ramollissement, qu'il soit oedémateux, hémorragique ou nécrotique. Par exemple dans le cas présenté par VINDIGNI, la substance cérébrale entourant la tumeur parenchymateuse occipitale gauché est le siège d'un ramollissement important avec état

congestif et présence de multiples petits points hémorragiques et zones nécrotiques. A noter que l'action de l'infiltrat sur les vaisseaux semble plus fréquente dans la localisation basale, ce qui explique la prédominance du ramollissement pour les régions sous-épendymaires (WEPLER), para-ventriculaires et des noyaux gris centraux (WINKELMAN et MOORE).

- Atteinte secondaire des éléments nobles : on peut constater au voisinage de la tumeur une certaine démyélinisation avec des phénomènes de neurophagie et une réaction gliale (FAVRE, DECHAUME et CROIZAT).

- Retentissement sur la circulation du liquide céphalo-rachidien : une tumeur hémisphérique peut très bien provoquer un blocage. C'est le cas du malade de VINDIGNI où l'on note une dissociation albumino-cytologique importante de 6 g par litre avec seulement deux éléments par mm³. De même dans le cas 10 de SPARLING, ADAMS et PARKER, une tumeur localisée dans l'hémisphère cérébelleux droit oblitère presque complètement le IV^e ventricule et détermine une dilatation importante du III^e ventricule et des ventricules latéraux.

5°/ Sur le plan clinique, la symptomatologie globale des tumeurs intra-cérébrales lymphogranulomateuses est identique à celles rencontrées dans les autres tumeurs. On peut par mesure de clarté classer les symptômes en deux groupes :

- les signes et symptômes liés aux altérations fonctionnelles ou lésionnelles, focales, que détermine la tumeur en fonction de son siège.

- les signes et symptômes liés à l'hypertension intra-crânienne, survenant plus ou moins rapidement ;

- les signes focaux : comme nous venons de le dire, ils sont fonction du siège de l'infiltrat et se manifestent soit sur le mode irritatif, soit sur le mode déficitaire.

Dans deux de nos trois observations, les signes neurologiques ont commencé par des crises d'épilepsie. JOHN et NABARRO ont publié quelques cas non autopsiés où apparaissent à la phase terminale de la maladie des crises d'épilepsie, à début localisé, puis qui se généralisent peu avant la mort et s'accompagnant volontiers de troubles mentaux. Dans le cas de FEIN et NEWILL, le malade présente d'emblée des crises de grand mal, avec déficit post-critique, suggestives d'une localisation frontale. Les troubles de la parole sont au premier plan chez le malade de LASCELLES et coll. On pourrait rapporter ces troubles de dysarthrie à l'atteinte du tronc cérébral puisqu'ils apparaissent en même temps que des troubles de la déglutition. Chez le malade de MATERA, les troubles de la parole sont consécutifs à une tumeur fronto-pariéto-temporale gauche. Enfin chez le malade de HUNT et coll., l'aphasie mixte est une des premières manifestations d'une tumeur temporo-pariétale gauche. Associés à cette aphasie existent des troubles parétiques localisés au bras droit. Ce qu'il est important de souligner, c'est que ces troubles peuvent très bien être d'apparition brutale. C'est le cas par exemple du malade de VINDIGNI chez qui, quelques jours avant la mort, survient brutalement une hémiplégie droite avec participation faciale, hypotonie et signe de Babinski.

Les cas publiés dans la littérature ne mentionnent que rarement les troubles sensitifs. Nous en avons trouvé chez le malade de JOHN et NABARRO qui présente des troubles du schéma corporel, rapportés à une atteinte droite. Par contre, l'atteinte basale paraît fréquente et se manifeste cliniquement par une atteinte des nerfs crâniens, un syndrome hypophysaire et dans certains cas, par un syndrome de la fosse cérébrale postérieure.

Le syndrome hypophysaire correspond à l'envahissement de la selle turcique et de la tige hypophysaire, se rencontrant ainsi plus volontiers dans les atteintes de la base où l'infiltrat pénètre par les orifices du crâne ou par l'os sphénoïde. Le malade de DAVID SOHN était atteint d'une diurèse de 8 litres. Celui de STERNBERG avait une polyurie de 24 litres par jour. A signaler que ce diabète insipide est sensible à la pitressine et également à une radiothérapie centrée sur la région diencéphalo-hypophysaire. A ce diabète insipide s'ajoutent dans quelques cas des troubles tubériens marqués par une cachexie importante et d'évolution extrêmement rapide, d'abondantes chutes de cheveux, une peau sèche, des dents déchaussées (LOUIS-BAR). Le malade de DESBUQUOIS présentait des symptômes analogues avec un état de torpeur, une hypersomnie, une instabilité thermique ; l'autopsie malheureusement n'a pas été pratiquée.

Les cas 10 et 11 de SPARLING, ADAMS et PARKER fournissent deux exemples de syndrome de fosse cérébrale postérieure. L'affection débute par une ataxie permettant de suspecter d'emblée une localisation cérébelleuse.

- Le syndrome d'hypertension intra-crânienne

peut volontiers être intriqué à ces signes focaux, parfois même les devancer. Plus que les céphalées ou vomissements, c'est l'obnubilation qui est souvent révélatrice, une obnubilation qui va de la simple diminution de l'activité psychique, de l'initiative, de la lenteur de l'idéation et de la mémorisation jusqu'à un degré plus ou moins prononcé de confusion mentale pouvant évoluer vers la stupeur et le coma. L'oedème papillaire est fréquent, et lorsque cette stase se prolonge, elle peut mettre en jeu le pronostic visuel.

En résumé, nous n'avons relevé aucune particularité clinique spécifique aux processus intra-cérébraux lympho-granulomateux. Les tableaux neurologiques sont ceux des syndromes tumoraux ; néanmoins il est à souligner la fréquence de la localisation basale.

6° / Un tableau neurologique, chez un sujet atteint de maladie de Hodgkin, réalisant sur un fond d'état confuso-déméntiel, soit une hémiplégie progressive, soit un syndrome cérébelleux, soit une hémianopsie ou une cécité corticale, ne signe pas forcément une tumeur lymphogranulomateuse intra-cérébrale. En effet, les infiltrats osseux, épидuraux et leptoméningés sont beaucoup plus fréquents que l'infiltrat du parenchyme cérébral, ces premiers pouvant envahir et comprimer les nerfs crâniens responsables alors des paralysies isolées ou multiples de ces nerfs, envahir et comprimer les hémisphères de dehors en dedans provoquant alors des syndromes focaux, des crises d'épilepsie.

Et c'est volontairement que nous avons passé sous silence ces sièges que peuvent occuper les

lésions dites spécifiques, c'est-à-dire lympho-granulomateuses. A côté de ces lésions "spécifiques", il existe des foyers de dégénérescence de la substance cérébrale, les lésions "aspécifiques", dont l'intérêt actuel réside à leur mise en évidence par la microscopie électronique et qu'ASTROM en raison de leur nature, range dans le groupe de la leucoencéphalopathie multifocale progressive. La thèse d'ASTROM a été confirmée plus tard par CAVANAGH, puis par DOLMAN. Par mesure de clarté, nous diviserons ce chapitre en trois paragraphes, l'un étudiant l'aspect anatomique de ces lésions "aspécifiques", l'autre les constatations cliniques qu'elles entraînent, le troisième enfin les hypothèses physiopathologiques qu'elles soulèvent.

a/ L'aspect anatomique.

Six observations ont été retenues : celles de WINKELMAN et MOORE en 1941, de BATEMAN, SQUIRES et THANNHAUSER en 1947, de ASTROM, MANCALL et RICHARDSON en 1958, enfin deux observations de CAVANAGH, GREENBAUM, MARSHALL et RUBINSTEIN en 1959 et une observation de DOLMAN et CAIRNS en 1961.

. L'étude de la topographie de ces lésions dans le cerveau montre qu'elles ont un caractère assez diffus :

- L'atteinte des lobes frontaux et de la substance cérébelleuse se retrouve dans le premier cas de CAVANAGH et coll.

- Dans le deuxième cas, les lésions touchent encore les lobes frontaux, mais associés cette fois-ci avec une atteinte de la partie antérieure du corps calleux.

- Quant à l'observation d'ASTROM et coll., la dégénérescence se situe au niveau des deux hémisphères cérébraux mais plus importante dans la région pariétale gauche.

- C'est toujours dans la région pariétale, mais cette fois-ci à droite, que DOLMAN et CAIRNS retrouvent ces lésions de dégénérescence ; le cervelet et le pont n'en sont pas non plus épargnées.

- L'observation de WINKELMAN et MOORE, revue par ASTROM, met en évidence une atteinte de la région antérieure de l'hémisphère droit et des ganglions de la base.

- Les lésions diffuses siègent également dans les ganglions de la base associées à une atteinte des lobes occipitaux dans le cas de BATEMAN et coll.

. L'aspect de ces lésions "aspécifiques" est le suivant : les lésions se présentent en foyers de tailles diverses allant de la grosseur d'une tête d'épingle (cas de CAVANAGH) pour atteindre un foyer de plusieurs centimètres de diamètre (cas de DOLMAN). On peut très bien rencontrer dans un même cas des lésions de grandeurs différentes selon le degré évolutif de la maladie. Ces lésions sont de coloration rose chez ASTROM, rose-grisâtre chez DOLMAN, et jaunâtre chez CAVANAGH. Ces foyers sont le plus souvent mal délimités et leurs bords ne se distinguent guère de la substance blanche qui les entoure (ASTROM). Cette imprécision se rencontre plus volontiers dans les gros foyers alors que dans les petits foyers il semble que les lésions de dégénérescence soient beaucoup mieux circonscrites.

. La nature de ces lésions est caractérisée essentiellement par une destruction de la myéline et par un aspect de la neuroglie très particulier.

Dans la majorité des cas cette dégénérescence myélinique atteint la substance blanche cérébrale et le cortex cérébral en est souvent épargné, sauf dans l'observation de WINKELMAN et MOORE où l'on note une perte de cellules ganglionnaires avec une gliose de remplacement. De même le cortex cérébelleux peut être touché par cette démyélinisation. Au contact de la zone démyélinisée, on observe la présence de macrophages contenant des lipides soudanophiles. Ces macrophages possèdent le plus souvent un noyau unique, parfois sont multinucléés.

La neurologie est totalement remaniée et nous pouvons retenir deux types cellulaires particuliers, apparentés l'un aux oligodendrocytes, l'autre aux astrocytes.

ASTROM pense que ce sont des oligodendrocytes altérés ; leur noyau est très basophile, beaucoup plus grand que normalement. Ces cellules oligodendrogiales apparaissent à un stade précoce dans le développement des lésions et se situent en colonnes à la périphérie des zones démyélinisées. Les astrocytes eux aussi ont un aspect bien anormal : leur taille est de cinq à six fois celle d'un astrocyte normal réactionnel. Ces astrocytes "géants" sont véritablement ballonnés. De plus leurs noyaux sont hyperchromatiques et présentent des mitoses anormales, multipolaires. Leur position, au centre des lésions, est soulignée par ASTROM et DOLMAN.

. L'évolution de ces lésions dégénératives a été précisée par ASTROM : au départ on constate

la présence de petits foyers périvasculaires marqués par une réaction de la microglie sans toutefois, à ce stade, d'altération myélinique. Ensuite, au cours de l'évolution, il se produit une prolifération d'astrocytes entourant les foyers les plus étendus ; au centre de ces foyers on note une atteinte partielle des gaines de myéline, lesquelles sont entourées de macrophages. Dans les foyers les plus grands, s'installe une fragmentation complète avec disparition des gaines de myéline.

b) Les constatations cliniques.

Nous dirons tout d'abord que les malades atteints de ce phénomène de démyélinisation se présentaient tous au dernier stade de la lymphogranulomatose maligne. D'autre part les troubles psychiques étaient au premier plan de la symptomatologie. Par exemple dans le cas de DOLMAN et CAIRNS, le malade présente une détérioration mentale évoluant depuis trois mois et suivie d'une tentative de suicide ; dans l'observation de CAVANAGH, le patient présente un comportement étrange avec troubles de la mémoire ; dans celle de WINKELMAN et MOORE apparaît un état de stupeur. A ces troubles psychiques s'associent rapidement des troubles neurologiques : hémiparésie, aphasie, paralysie oculo-motrice et surtout troubles du champ visuel ou hémianopsie. Les troubles sensitifs ne sont relevés que dans l'observation de CAVANAGH et coll. sous la forme d'une hémiasomatognosie gauche et dans celle de BATEMAN et coll. sous la forme d'une astéréognosie. Quant aux examens complémentaires, leurs résultats ne sont pas spécifiques : le liquide céphalo-rachidien est subnormal, l'électro-encéphalogramme est altéré de façon diffusé. La pneumoencéphalographie pratiquée chez ce malade

de CAVANAGH montre une dilatation des ventricules latéraux.

En résumé, détérioration intellectuelle, troubles hémisphériques en foyers, troubles visuels pouvant évoluer vers la cécité corticale, doivent faire penser chez un Hodgkinien à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

c) Les hypothèses physio-pathologiques.

Les auteurs ont essayé d'expliquer les rapports existant entre la démyélinisation cérébrale et la lymphogranulomatose maligne. Les thérapeutiques, un éventuel facteur toxique, un trouble métabolique ou immunologique ont tour à tour été envisagés pour expliquer l'existence de ce processus dégénératif.

. Le rôle de la thérapeutique a été incriminé dans le déclenchement de cette démyélinisation. En effet, on sait qu'il existe des radio-nécroses cérébrales avec démyélinisation et lésions vasculaires (PENNY, BACHER et RUSSEL, 1948), pouvant donner lieu à des lésions semblables à celles décrites dans les neuropathies non spécifiques et que de plus la radiothérapie peut déterminer des altérations cytomégaliqes voisines de celles des astrocytes de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive. Néanmoins un argument élimine l'hypothèse étiologique de la radiothérapie dans le processus démyélinisant : l'irradiation de la région céphalique n'a pas été entreprise dans la majorité des cas avant le début des manifestations neuro-psychiatriques.

. L'existence d'un facteur toxique a souvent été évoquée mais aucune preuve expérimentale n'a été apportée.

. L'hypothèse d'un trouble métabolique a fréquemment été émise. Envisagée par CAVANAGH, elle s'appuie sur les travaux de THANNHAUSER (1950) qui avait suggéré que dans la maladie de Niemann-Pick, il y avait un défaut d'équilibre des enzymes dans la cellule réticulaire et que ce défaut était en rapport avec un trouble du métabolisme de la sphingomyéline au niveau du système réticulo-endothélial.

. L'hypothèse d'une origine virale soulevée par RICHARDSON a été confirmée par les travaux de Microscopie Electronique en 1965 révélant l'existence de particules d'allure virale dans les inclusions astrocytaires et les formations oligogliales altérées. Il est vraisemblable que l'invasion du système nerveux central par un agent viral soit facilitée par la dépression immunitaire ou la formation d'anticorps anti-myéline, trouble immunologique résultant des déficiences de l'organisme fréquentes au cours de la maladie de Hodgkin.

Ainsi, des phénomènes immunitaires dont l'importance est capitale dans la physiopathologie de la maladie de Hodgkin semblent entre autres expliquer la survenue d'affections virales à manifestations encéphaliques dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive semble pouvoir être un exemple.

CONCLUSIONS

-:-

La maladie de Hodgkin présente, exceptionnellement, il faut bien l'avouer, des atteintes du parenchyme cérébral.

Ces atteintes cérébrales peuvent être dues soit au processus même lymphogranulomateux, soit à des lésions où l'examen histologique ne décelant pas de "bariolage cellulaire" met en évidence un phénomène diffus de démyélinisation étroitement lié à celui que l'on rencontre dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Les manifestations neurologiques peuvent s'inscrire de façon variable : tantôt, en effet, il s'agit de complications d'une maladie déjà installée depuis plusieurs mois ou années, tantôt ces signes apparaissent précocement ne présentant aucun élément susceptible de faire penser à une lymphogranulomatose maligne.

Ces traits singuliers expliquent d'ailleurs dans une certaine mesure les lenteurs de l'élaboration d'un diagnostic précis, excusent même certaines erreurs de diagnostic et de thérapeutique.

Tout le mérite de l'identification étiologique revient, une fois de plus, à l'anatomo-pathologie :

c'est à elle que des manifestations disparates et hétérogènes ont pu s'inscrire dans un cadre nosologique relativement rigoureux.

De cette étude, nous tirerons cette remarque générale d'ordre statistique. Elle n'aura d'ailleurs que la valeur restreinte qu'on attribue à ce genre d'enquête, fatalement faussée par certains facteurs qui ne nous sont pas obligatoirement imputables : envoi de malades dans les services hospitaliers en vue de l'établissement d'un diagnostic ; maintien de sujets dûment étiquetés dans leur cadre familial ; hostilité rétrograde de certains milieux à l'idée d'hospitalisation. Quoiqu'il en soit, comment ne pas être frappé par le pourcentage curieux, pour ne pas dire inquiétant, des formes extra-classiques par rapport aux cas typiques rencontrés ? Nous avons pu, pendant un laps de temps de trois années, cotoyer dans un service de Médecine Générale, à côté de 16 cas conformes aux descriptions habituelles, au moins 7 formes assez peu communes. Faut-il voir dans ce fait une transformation fâcheuse de l'affection hypertrophiant sans cesse ses velléités extensives, agissant comme si elle voulait indéfiniment reculer les limites rigides qu'on tente de lui imposer ? Sera-t-on contraint d'accorder aux formes classiques de la maladie de Hodgkin un brevet d'originalité, voire de les ranger parmi les curiosités historiques de la pathologie ? Ou bien, au contraire, doit-on considérer que seule une connaissance plus approfondie de l'affection, une recherche plus minutieuse du moindre symptôme expliquent certaines déductions diagnostiques qui risquent de choquer, par leur audace apparente, des esprits moins avertis des diverses nuances de la lymphogranulomatose.

Gardons-nous d'adopter une attitude sectaire et définitive dans ce débat des plus délicats ; il existe peut-être une mutation de la maladie ; mais on ne peut surtout pas nier une progression des esprits qui observent cette affection, qui la recherchent dans ses manifestations les plus diverses et les plus contradictoires, qui la recherchent d'autant plus qu'ils la redoutent.

Vu :

Le Président :

Signé : L. BOCQUET

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-s-

- 1 - ADAMS R.D., DENNY-BROWN D. et FOLEY J.M.
Clinical pathological conference of
radiation necrosis of right hemisphere
in Hodgkin's granuloma of meninges with
epilepsy.
Neurol., 1953, 3, 615-620.
- 2 - ADAMS J.H. et JACKSON J.M.
Intracerebral tumors of reticular
tissue : the problem of microgliomatosis
and reticulo- endothelial sarcomas of the
brain.
J. Path. Bact., 1965, vol. 91, 369-381.
- 3 - ADLERSBERG L.
Sur un cas de leucoencéphalopathie pluri-
 focale progressive.
La Presse Médicale, 1964, 72, 3337-3340.
- 4 - ASTROM K.E., MANCALL E.L. et RICHARDSON E.P.
Progressive multifocal leukoencephalopathy.
A hitherto inrecognised complication of
chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's
disease.
Brain, mars 1958, 81, 93-111.

- 5 - BAILEY P.,
Intracranial sarcomas of leptomeningeal
origin.
Arch. Surg., 1929, 18, 1359-1364.
- 6 - BATEMAN O.J., SQUIRES G., THANNHAUSER S.J.
Hodgkin's disease associated with
Schilder's disease.
Ann. Int. Med., 1945, 22, 426-431.
- 7 - BERKMAN J., NETSKY M.G. et ZIMMERMANN H.M.
Malignant lymphomas within the central
nervous system.
J. of Neuropath. exp. Neurol., 1951, 10,
100-102.
- 8 - BERTAND I. et GRUNER J.E.
Sur quelques types de granulomes et ré-
ticuloses de l'encéphale.
Ile International Congress of Neuropatho-
logy, London 1955. The Excerpta Medica
Foundation.
- 9 - BOUDIN S., CASTAIGNE P. et LEMENAGER.
Les manifestations nerveuses de la mala-
die de Hodgkin.
Ier Congrès International de Médecine
Interne. La Semaine des Hôpitaux, 1950,
26, 62, 3455-3459.
- 10 - BRAIN W.R.
The neurological complications of neoplasms.
The Lancet, 1963, 1, 179-184.
- 11 - BUCKLEY T.F. et WARWICK F.
Surgical management of intracranial
Hodgkin's disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1968,
31, 612-615.

- 12 - CAMBIER J., LECHEVALIER B., LHUILLIER M.
Les complications neurologiques des hémopathies malignes.
- 13 - CASTAIGNE P., RUGE A. et ESCOUROLLE R.
Leucoencéphalopathie multifocale progressive avec lésions corticales associées à un sarcome hodgkinien.
Revue Neurologique, janvier 1965, 112, n° 2, 143-146.
- 14 - CAVANAGH J.B., GREENBAUM M.O., MARSHALL A.H. et RUBINSTEIN L.J.
Cerebral demyelination associated with disorders of the reticulo-endothelial system.
The Lancet, 1959, 2, 524-529.
- 15 - COLRAT A.
L'adénie éosinophile prurigène (lymphogranulomatose).
Thèse, Lyon, 1921, n° 282.
- 16 - CURRIE S. et JARDINE G.W.H.
Intracerebral Hodgkin's disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1969, 32, 313-316.
- 17 - DENNY-BROWN D. et FOLEY J.M.
Clinical pathologic conference.
Neurology, 1953, 3, 615-620.
- 18 - DESBUQUOIS G.
Sur un cas de lymphogranulomatose maligne compliquée de diabète insipide.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1935, 26, 1355-1369.

- 19 - DOLMAN C.L. et CAIRNS A.R.W.
Leukoencephalopathy associated with
Hodgkin's disease.
Neurology, 1961, 11, 349-353.
- 20 - DRAGANESCU S. et VUIA O.
Réticuloses cérébrales.
25ème Réunion Neurologique Internationale,
Paris, 11-12 juin 1963.
- 21 - ESCOUROLLE R.
La pathogénèse virale de la leuco-encé-
phalopathie multifocale progressive à la
lumière des données ultra-microscopiques
actuelles.
La Presse Médicale, 7 mai 1966, n° 23, 74,
1226.
- 22 - EUGENIS C.
Les manifestations cérébro-médullaires de
l'adénie éosinophile prurigène.
Thèse, Lyon, 1929, n° 288.
- 23 - FAVRE M., DECHAUME J. et CROIZAT P.
Histogénèse des lésions nerveuses du
granulome malin.
Ann. Anat. Pathol., 1931, VIII, 7 bis,
951-956.
- 24 - FAVRE M., DECHAUME J. et CROIZAT P.
Les formes nerveuses de la lymphogranulo-
matose maligne.
Journal de Médecine de Lyon, 1931, 287,
757-766.
- 25 - FEIN S.B. et NEWILL V.A.
Cerebral Hodgkin's disease. Case report
of Hodgkin's granuloma with cerebral in-
vasion.
The American Journal of Medecine, 1954,
vol. 17, n° 3, 291-294.

- 26 - GARCIN R.
Sur le retentissement nerveux des réticulo-
pathies et en particulier leurs modalités
cliniques et leur mode de propagation.
Bull. Acad. Nat. Med., 2 oct. 1956, 140,
n° 24 et 25, 451-455.
- 27 - GRAVELEAU J., POURQUET P. et MORIN M.
Manifestations neurologiques para-hodgki-
niennes. Deux observations anatomo-clini-
ques.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1960, 76,
1022-1032.
- 28 - HECKER et FISCHER - Cité par EUGENIS.
- 29 - HOWATSON A.F., NAGAI M. et ZU RHEIN G.M.
Canadian Medical Association.
Journal 1965, 93, n° 5, 379-386.
- 30 - HUNT W.E., BOURONCLE B.A. et MEAGHER J.N.
Neurological complications of leukemias
and lymphomas.
J. of Neurosurg., 1959, 16, 135-151.
- 31 - JACKSON H. et PARKER F.
Hodgkin's disease. Involvement of certain
other organes.
Neur. Engl. J. Med., 1945, 233, 369-376.
- 32 - JOHN H.T. et NABARRO J.D.N.
Intracranial manifestations of malignant
lymphoma.
The British Journal of Cancer, 1955, 9,
386-400.
- 33 - KAUFMAN G.
Hodhkin's disease involving the central
nervous system.
Arch. Neurol., nov. 65, vol.13, 555-558.

- 34 - LABAUGE R., IZARN P. et CASTAN P.
Les manifestations nerveuses des hémopathies.
LXI^e Congrès de Psychiatrie et Neurologie
de langue française, 9-14 sept. 1963,
Masson édit.
- 35 - LASCELLES R.G. et BURSTON J.
Hodgkin's disease presenting with symptoms
of cranial nerve involvement.
Arch. of Neurology, 1962, 7, 359-364.
- 36 - LOUIS-BAR D.
Sur les manifestations cérébrales de la
lymphogranulomatose maligne et le problème
de l'encéphalite lymphogranulomateuse.
Journal belge de Neurol. Psych., 1947, 47,
703-728.
- 37 - PAVA S. et PICKREN J.W.
Progressive multifocal leuko encephalopathy.
N.Y. State J. of Med., 15 mars 1965,
795-799.
- 38 - PLUOT M.
Thèse Paris, 1968, n° 310.
- 39 - REWCASTLE N.B. et TOM M.J.
Non infectious granulomatous angiitis of
the nervous system associated with
Hodgkin's disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1962,
25, 51-58.
- 40 - ROGER H. et OLMER J.
Paralysie des nerfs crâniens au cours des
manifestations neurologiques de la maladie
de Hodgkin.
Arch. de Médecine générale et coloniale, 1938.

- 41 - SCHAEFFER H. et HOROWITZ A.
Les accidents nerveux de la maladie de
Hodgkin.
Presse Médicale, 1930, 24, 403-406.
- 42 - SCHRICHER J.L. et SMITH D.E.
Primary intra-cerebral Hodgkin's disease.
Cancer, 1955, 8, 629-633.
- 43 - SOHN D., VALENSI Q., MILLER S.P.
Neurologic manifestations of Hodgkin's
disease. Intracerebral Hodgkin's granuloma.
Arch. of Neurol., 1967, oct., vol. 17.
- 44 - SPARLING H.J. et ADAMS R.D.
Primary Hodgkin's sarcoma of the brain.
Arch. of Pathol., 1946, 42, 338-344.
- 45 - SPARLING H.J., ADAMS R.D. et PARKER F.
Involvement of the nervous system by
malignant lymphoma.
Medecine (Baltimore), 1947, XXVI, 285-332.
- 46 - THEVENOT C., RAMEE A., GARRE H., DESCUNS P.
et MARINACCE G.
Maladie de Hodgkin à localisations crânio-
cérébrales : 2 observations.
Revue d'O.N.O., 160, 32, 350-355.
- 47 - TOMMASI M., ROCHET M., CHATELAIN R.,
COEUR P. et CARRIER H.
Réticuloses et réticulo-sarcomes primi-
tifs de l'encéphale.
Ann. Anat. Path., 1966, t. 11, n° 4,
443-462.
- 48 - WHISNANT J.P., SIEKERT R.G., SAYRE G.P.
Neurologic manifestations of the lymphomas.
The Medical Clinics of North America, 1956,
40, 1151-1161.

- 49 - WILLIAMS H.M., DIAMONT H.D., CRAVER L.F.
et PARSONS H.
Neurological complications of lymphomas
and leukemias.
Charles C. Thomas, Springfield, Illinois,
1959.
- 50 - WINKELMAN N.W. et MOORE M.T.
Lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease)
of the nervous system.
Arch. Neur. Psychiat., 1941, 45, 304-317.
- 51 - ZU RHEIN G.M. et CHOU M.
Sciences, 1965, 148, 1477-1479.

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--:-

